

参考文献:

- [1] 姜小帆, 曾进, 石亮. 类风湿性关节炎辨证分型及证候要素分布的文献研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 196-200.
- [2] 陈守中, 袁强, 张爱国, 等. 麝香乌龙丸对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织病理形态及 TNF- α 、IL-6 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 234-236.
- [3] 刘朝辉, 黄波, 徐海波, 等. RA 患者血清中 FKN、IL-18 表达水平的测定及相关因素研究[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(4): 83-84.
- [4] 吕芳, 李兴福. 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(4): 307-310.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156.
- [6] 荆炳霞, 朱静, 张晓懿. RA 患者血清 TGF- β 、MMP-3、IL-18 和 CRP 测定的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 137-140.
- [7] Brennan, Fionula M, McInnes, et al. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3537-3545.
- [8] 达古拉, 李鸿斌. 血管内皮细胞生长因子与类风湿关节炎发病机制及其治疗的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(1): 55-59.
- [9] 丘创华, 侯敢, 黄迪南. TNF- α 信号传导通路的分子机理[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23(6): 430-435.
- [10] 郭兴华, 潘云峰, 宋泽蓉, 等. Fractalkine 对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞中 NF- κ B 活化及内源性 fractalkine mRNA 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(10): 1967-1971.
- [11] 汪悦. 汪履秋治疗痹证经验[J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 555-557.
- [12] 刘风云, 刘喜德, 陈滢. 中医药诊治类风湿关节炎的临床及实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(8): 1768-1771.
- [13] Liang Q Q, Zhang M, Zhou Q, et al. Muscone protects vertebral end-plate degeneration by antiinflammatory property[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(6): 1600-1610.
- [14] 吴红金, 张颖莉. 参附注射液对实验性心力衰竭大鼠血浆凋亡相关因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(8): 926-928.
- [15] 马琳, 刘维. 虫类药在痹病中的应用探析[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1134-1135.

康复新液联合泮托拉唑治疗高血压性脑出血并发上消化道出血的疗效分析

张波¹, 钟志军¹, 谢巍², 宋世宾³, 杨华³, 刘健³

(1. 贵阳中医学院第一附属医院神经外科, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵州医科大学肿瘤医院 ICU, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学附属第一医院神经外科, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 目的 观察康复新液(美洲大蠊提取物)联合泮托拉唑治疗高血压性脑出血并发上消化道出血的效果。方法 选择 91 例高血压脑出血患者, 随机分为对照组与治疗组, 对照组使用西米替丁注射液, 治疗组使用康复新液及抑酸、保护胃黏膜的泮托拉唑注射液。观察两组上消化道出血停止情况、血常规、肝肾功能、血红蛋白、白细胞、白蛋白、转氨酶、尿素氮等指标及预后情况。结果 治疗组显效率(52.2%)明显高于对照组(27.3%)($P < 0.05$)。治疗组第 3、7 天, 血红蛋白、白蛋白水平显著高于对照组, 转氨酶、尿素氮水平显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗 1 个月, 对照组死亡率达 25.0% (11/44), 治疗组降为 17.0% (8/47), 具有显著性差异($P < 0.05$)。结论 康复新液联合泮托拉唑能有效预防高血压性脑出血患者上消化道出血的发生及减少上消化道出血时间, 能有效减少并发症发生, 改善预后。

关键词: 高血压性脑出血; 上消化道出血; 康复新液; 泮托拉唑; 西米替丁

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)09-1914-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.008

收稿日期: 2016-02-16

基金项目: 贵州省科技基金(黔科合 SY 字[2015]3041)

作者简介: 张波(1977—), 男, 硕士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为脑卒中、颅脑肿瘤。Tel: 13984380025, E-mail: 664085608@qq.com

Curative analysis of Kangfuxin Liquid combined with pantoprazole in treating hypertensive cerebral hemorrhage concomitant with hemorrhage of upper digestive tract

ZHANG Bo¹, ZHONG Zhi-jun¹, XIE Wei², SONG Shi-bin³, YANG Hua³, LIU Jian³

(1. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China; 2. ICU Cancer Hospital, Medical University of Guizhou, Guiyang 550004, China; 3. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT: AIM To observe the effect of Kangfuxin Liquid (*Periplaneta americana* extract) combined with pantoprazole in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage concomitant with upper gastrointestinal hemorrhage. **METHODS** Selected ninety-one patients with hypertensive cerebral hemorrhage were randomly divided into control group (Cimetidine Injection) and treatment group (Kangfuxin Liquid combined with Pantoprazole Injection, the latter used for the acid suppression and the protection of gastric mucosa). The clinical indices were observed, including the stop condition of upper gastrointestinal hemorrhage bleeding, blood routine examination, hemoglobin in hepatic and renal function, white blood cell, blood protein, transaminase, urea nitrogen, and the prognosis. **RESULTS** 52.2% Marked effective rate in the treatment group was obviously higher than 27.3% marked effective rate in the control group ($P < 0.05$). In the treatment group, on the 3rd and 7th days, the levels of hemoglobin and albumin were significantly higher than those in the control group, while the levels of transaminase and urea nitrogen were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In the first month of treatment, the mortality of the control group reached 25.0% (11/44), but that of the treatment group was reduced to 17.0% (8/47), showing significant difference ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Kangfuxin Liquid combined with pantoprazole can efficiently prevent the upper gastrointestinal hemorrhage of patients with hypertensive cerebral hemorrhage, reduce the bleeding time, decrease the complications, and improve the prognosis.

KEY WORDS: hypertensive cerebral hemorrhage; upper gastrointestinal bleeding; Kangfuxin Liquid; pantoprazole; cimetidine

高血压性脑出血发病急骤、病理复杂、变化快速、预后极差、死残率高,已成为全球范围内导致残疾和死亡的一个重要疾病^[1-2]。而上消化道出血是脑出血的并发症之一,出现时间早,合并发生率高,其发生比例要高于其他危急重症患者(14% ~ 76.1%)^[3],尽早干预是减少其严重并发症和降低病死率的关键^[4]。本研究对我院、贵州医科大学肿瘤医院ICU及贵州医科大学附属医院2012年2月—2015年7月47例高血压性脑出血并发上消化道出血患者给予康复新液联合泮托拉唑治疗,取得了显著疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012年2月—2014年7月间高血压性脑出血患者,排除全身衰竭,心、肺、肾、肝功能不全者及糖尿病酮症者。所有病例既往无消化道溃疡、凝血机制障碍、血液病病史,无近期服用糖皮质激素、非甾体药物等易引起消化道出血的药

物史,共91例(其中59例行脑出血相关手术)。所有患者均重症监护,床旁监护仪连续监测血氧饱和度(SPO₂),定期抽血测定血气、血电解质及肝肾功能,予鼻饲置管,常规抗感染、促醒、减少自由基、改善微循环等治疗。入重症监护室时按收治顺序,单号为对照组,双号为治疗组。其中,对照组44例,男25例,女19例,年龄(51.9 ± 4.5)岁;出血部位:基底节区脑出血29例(包括破入脑室),丘脑出血7例(包括破入脑室),大脑皮质出血3例,单纯脑室出血2例;使用西米替丁注射液(批号140314,扬州制药有限公司)0.6g + 生理盐水100mL 1次/d静滴,10d为一疗程。治疗组47例,男27例,女20例;年龄(52.1 ± 3.6)岁;出血部位:基底节区脑出血31例(包括破入脑室),丘脑出血9例(包括破入脑室),大脑皮质出血4例,单纯脑室出血3例;使用康复新液(批号131141,四川好医生攀西药业有限责

任公司, 10 mL, 3次/d, 胃管注入)、泮托拉唑粉针剂(批号6900122881138, 杭州中美华东制药有限公司, 80 mg, 加生理盐水100 mL, 1次/d 静滴, 10 d为一疗程)。两组之间的平均入院时间、颅内血肿量、格拉斯哥昏迷(GCS)评分、两组手术方式、行气管切开及气管插管呼吸机辅助呼吸、神经营养、脱水、抗炎、止血、对症治疗无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 观察 两组上消化道出血及停止情况, 血红蛋白、白细胞、白蛋白、转氨酶、尿素氮等指标及预后情况。

1.3 判断标准 为使观察更具有可行性, 抽吸胃液观察, 为啡咖色液时考虑有出血, 无明显啡咖色时抽胃液行潜血试验, 阳性考虑有出血。用药24 h内胃液无啡咖色, 潜血试验阴性为显效; 用药24~72 h胃液无啡咖色, 潜血试验阴性为有效; 大于72 h胃液仍为啡咖色, 潜血试验阳性为无效。总有效率是有效和显效患者数的百分比。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表

示, 组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组显效率达52.2%, 高于对照组27.3%, 两组比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组总有效率(显效+有效)90.5%(43/47), 对照组81.8%(36/44)。详见表1。

表1 治疗组和对照组疗效比较

Tab. 1 Comparison of curative effect between the treatment group and the control group

组别	例数/ 例	显效/ [例(%)]	有效/ [例(%)]	无效/ [例(%)]	总有效率/ [例(%)]
对照组	44	12(27.3)	24(54.5)	8(18.2)	36(81.8)
治疗组	47	25(52.2)	18(38.3)	4(9.5)	43(90.5)
P	—	0.012	0.597	0.173	0.075

2.2 相关指标 治疗组第3天血红蛋白、白蛋白高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 转氨酶、尿素氮低于对照组($P < 0.01$), 第7天血红蛋白、白蛋白显著高于对照组($P < 0.01$), 白细胞低于对照组($P < 0.05$), 转氨酶及尿素氮显著低于对照组($P < 0.01$)。详见表2。

表2 治疗组和对照组相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparisons of related indexes in the treatment group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	白细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	白蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	尿素氮/($\mu mol \cdot L^{-1}$)
对照组	治疗前	131.1 \pm 15.7	5.27 \pm 2.18	42.21 \pm 3.32	36.02 \pm 4.64	5.27 \pm 1.18
	第3天	115.4 \pm 17.2	7.94 \pm 1.92	37.13 \pm 4.16	63.21 \pm 7.11	9.90 \pm 1.27
	第7天	110.8 \pm 13.3	8.21 \pm 2.54	33.02 \pm 3.10	71.10 \pm 6.25	10.63 \pm 1.23
治疗组	治疗前	130.9 \pm 17.3	5.21 \pm 1.99	42.21 \pm 3.32	35.23 \pm 4.23	5.30 \pm 1.25
	第3天	126.5 \pm 16.1**	8.09 \pm 2.10	38.89 \pm 5.14*	58.41 \pm 6.17**	7.81 \pm 1.91**
	第7天	122.3 \pm 14.1**	7.04 \pm 2.31*	36.14 \pm 3.62**	47.59 \pm 7.28**	8.48 \pm 1.12**

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 预后分析 治疗1月后, 对照组死亡11例, 死亡率达25.0%(11/44); 治疗组死亡7例, 死亡率为17.0%(8/47)。两组死亡率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

脑出血后的常见并发症主要为呼吸道感染、消化道出血、心血管并发症、尿路感染、肝肾功能损害等, 每增加一种并发症, 患者的死亡率增加约30%^[5]。上消化道出血是急性脑卒中的常见并发症, 资料显示^[6]脑出血后消化道出血的发生率高达30%, 其原因一方面为: ①脑出血时颅内压急剧升高, 挤压迷走神经, 使其张力增高, 诱使大量乙酰胆碱分泌, 使胃酸及胃蛋白酶分泌增多; ②脑出血时血肿及分泌物侵及或影响下丘脑至垂体释放促肾上腺皮质激素水平升高, 促使胃酸及胃蛋白酶

分泌增多, 氢离子及胃蛋白酶逆弥散, 使胃黏膜屏障破坏及胃黏膜微循环障碍, 上皮更新率降低及能量代谢异常, 造成胃黏膜糜烂及溃疡形成^[7]; ③脑出血后机体呈应激状态, 交感-肾上腺髓质系统兴奋, 血中儿茶酚胺浓度增加, 使胃和十二指肠黏膜的小血管发生收缩, 血液灌流量显著减少, 缺血缺氧, 能量产生不足, 胃黏膜不能产生足量的碳酸氢盐和黏液, 又不能将侵入的 H^+ 从血液运走, 致使 H^+ 即在黏膜内积聚, 并向胃壁内逆向扩散, 进而导致胃壁内微小血管扩张, 血管通透性增高, 引起胃黏膜局部水肿、瘀血、出血、坏死等^[8]。另外, H^+ 还能直接作用于胃壁神经末梢, 引起胃壁平滑肌不断收缩, 诱使胃腺分泌增加、胃壁中肥大细胞受刺激, 释放出组胺, 组胺又反作用于胃壁细胞, 进一步增加胃内胃酸分泌, 加重了黏膜直接损

害。另一方面,糖皮质激素分泌增多,糖皮质激素使蛋白分解大于合成,交感神经系统兴奋性增加,肾上腺素、去甲肾上腺素、儿茶酚胺类激素、皮质醇类激素及胰高糖素分泌增加,合成代谢激素(生长激素、胰岛素等)分泌减少,与神经内分泌系统共同作用下,导致心血管代偿、盐和水潴留等高代谢反应,导致凝血、纤溶、中性粒细胞激活及介质生成,大量红细胞丢失^[9],血红蛋白含量降低,刺激造血系统,血细胞增殖活跃,大量多核幼稚细胞进入周围循环,红血系统的造血原料缺乏,使白细胞和中性粒细胞比例相对升高^[10]。应激使患者机体处于高分解、高动力状态,其能量消耗高于正常人20%~30%^[11],机体消耗大量蛋白,以及胃出血后的禁食、能量及蛋白质的摄入减少,致使血红蛋白、白蛋白减少,进一步使机体内糖原异生增加,有机酸及酮体产生增多,而肝小叶中央区肝细胞对缺血缺氧极为敏感,易因携氧不足导致肝细胞轻度损伤,个别严重贫血患者也可引起肝小叶中央区肝细胞缺氧坏死,引起转氨酶升高,甚至升高10~20倍以上^[12]。另外,由于失血引起周围循环血量减少及血氧浓度降低,肾血流量减少,肾摄氧能力下降,导致肾排泄功能降低,使氮质贮留,以至血中氮质升高。泮托拉唑是新型质子泵抑制剂,药理是通过特异性的抑制胃壁细胞的H/K-ATP酶而抑制胃酸分泌^[13],应用于临床治疗消化道溃疡,已取得较好的疗效^[14];康复新液为美洲大蠊提取物制成的溶液,主要成分为肽类及多元醇类活性物质^[15],作用是促进血管再生和生长,改善局部微循环,消除组织炎性水肿,加速修复机体病损组织,加强对病损处的细胞游走、增殖及表皮细胞分泌成纤维细胞生长因子(bFGF)功能,具有抗炎、镇痛、消肿,促进创面愈合、活血化瘀、养阳生肌、去腐生肌,加快血管增生,促进肉芽生长的作用^[16]。本研究对47例高血压性脑出血患者在常规治疗基础上加用康复新液及泮托拉唑,发现治疗组止血有效率、血红蛋白、白蛋白,预后高于对照组,可能与出血量减少及胃功能早期恢复,减少对重要器官影响有关。

综上所述,康复新液联合泮托拉唑能有效预防高血压性脑出血患者上消化道出血的发生及减少上消化道出血时间,减少并发症,对改善预后具有一定临床意义。

参考文献:

- [1] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7): 840-855.
- [2] Hemphill J C, Greenberg S M, Anderson C S, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060.
- [3] 蒙宗萍,陈正挪,刘斌.急性脑出血合并应激性溃疡的危险因素分析[J].*实用医技杂志*, 2014, 21(7): 765-766.
- [4] Peng B, Cui L Y. Treatment for acute ischemic stroke: new evidence from China[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(18): 3403-3404.
- [5] 马银龙,许亚丽,许红峰,等.高血压性脑出血并发上消化道出血与脑出血部位和出血量的关系探讨[J].*兵团医学*, 2011, 29(3): 12-13.
- [6] 郝建,李艳丽.高血压性脑出血患者并发上消化道出血的危险因素研究[J].*中国实用医刊*, 2015, 42(6): 52-54.
- [7] 杨亚敏,兰周华,吴红添,等.高血压脑出血合并应激性溃疡危险因素分析[J].*吉林医学*, 2014, 35(4): 749-750.
- [8] 陈劲松,倪恒祥,王军,等.急性脑卒中合并应激性溃疡的危险因素分析[J].*中国医科大学学报*, 2012, 41(9): 850-852.
- [9] 吴仲民,杨晔,杨玉仓,等.100例脑出血周围血象变化特点分析[J].*临床医药实践*, 2011, 20(1): 49-50.
- [10] 崔红渝,亢渝俊,郑君仪.上消化道出血对心、肝、肾及血象影响的临床分析[J].*实用全科医学*, 2006, 4(5): 518-519.
- [11] 杨树源,张建平.神经外科学[M].北京:人民卫生出版社, 2014: 306-309.
- [12] Ebert E C. Hypoxic liver injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(9): 1232-1236.
- [13] Lenz K, Buder R, Firlinger F, et al. Effect of proton pump inhibitors on gastric pH in patients exposed to severe stress[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(1-2): 51-56.
- [14] van Rensburg C J, Cheer S. Pantoprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding and prevention of rebleeding[J]. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2012, 5(5): 51-60.
- [15] 罗素霞.康复新液在难治性消化性溃疡治疗中的应用价值[J].*深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(22): 109-110.
- [16] 樊秀琴.康复新液联合PPI治疗胃溃疡的疗效观察[J].*中药材*, 2015, 38(4): 869-871.